

El órgano adiposo: Las consecuencias para la prevención y el tratamiento de la obesidad

ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/el-organo-adiposo-las-consecuencias-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-obesidad



Saverio Cinti

Director del centro de obesidad
Universidad de Ancona (Politecnica delle Marche)
Ancona,
Italy

cinti@univpm.it

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit. Traductora: Solange Maidana

Adipocitos blancos

Los adipocitos están caracterizados por la abundancia de gotas de lípido citoplasmático(1). Los adipocitos blancos se ven como una única gota de lípido larga de forma esférica (adipocitos uniloculares) esto predominan su morfología general. FIG1. De hecho un fino borde de citoplasma alrededor de las gotas de lípido y entre ellos una forma de medialuna de núcleos forman el resto de la célula. En consecuencia, el tamaño de la célula está fuertemente relacionado con el tamaño de las gotas de lípido. El tamaño de los adipocitos blancos es de alrededor 60-70 um en ratones y aproximadamente 30% más grandes en los seres humanos. El fino borde citoplasmático contiene escasos orgánulos principalmente formados por mitocondrias alargadas. Las gotas de lípido están separadas del citoplasma por una densa línea que no tiene una estructura de aspecto específico. Durante la intensa lipólisis una fluida cisterna de endoplasma es visible, a menudo en contacto con las gotas de lípido. El glucógeno está ausente en los adipocitos maduros, pero a menudo está presente en pequeños adipocitos en desarrollo (2,3) y un poco de lipofuscina suele estar presente en viejos animales y humanos (4). Una membrana basal distinta está fuertemente puesta en la superficie externa de la membrana citoplasmática, rodeando cada adipocito. Varias vesículas pinocíticas son visibles a este nivel Fig. 2.

La función de los adipocitos blancos es compleja porque incluye la secreción de importantes moléculas. Las principales moléculas segregadas son ácidos grasos para las necesidades metabólicas del organismo en los intervalos entre las comidas que pueden, por lo tanto, durar entre 3-4 semanas. Esta propiedad es de fundamental importancia para la supervivencia de mamíferos en condiciones en la que la comida no es fácil de conseguir, como lo era hace un siglo pasado incluso en las partes civilizadas del mundo. Otra importante molécula que es segregada es una proteína llamada leptin (5). La leptinemia está relacionada con la cantidad total de la grasa del cuerpo y representa una importante señal del sistema límbico que induce a los mamíferos en busca de comida. Alteraciones genéticas en su síntesis o en su receptor funcional fueron encontradas en ratones y humanos (6). Estos sujetos tienen una fuerte señal de ausencia de reserva energética y su comportamiento es de hambrientos, lo que los induce a una obesidad mórbida. La ausencia de leptina funcional puede ser corregida por la administración de proteínas recombinantes, y los pacientes se recuperaron completamente de la obesidad en unos años (7).

La adiponectina es otra proteína importante segregada por los adipocitos (8). Es muy importante para la condición metabólica. Se encarga de regular los niveles de la glucosa así también como la oxidación de los ácidos grasos (9).

El complemento “adipsina”, el factor D, es la primera proteína segregada con los adipocitos blancos, que cataliza el paso limitante de la velocidad de la vía alternativa de la activación del complemento (10,11), pero su función en relación con la homeostasis y el sistema metabólico es desconocida.

Interesantemente la leptina está positivamente correlacionada y la adiponectina y adipsina están inversamente relacionadas con el cuerpo gordo, por lo tanto en los mamíferos obesos se encuentran altos niveles de leptina y bajo niveles de adiponectina y adipsina. La resistencia a la leptina en animales obesos previene un control positivo de la comida ingerida (12) y los bajos niveles de adiponectina y adipsina contribuyen a la desregulación metabólica de animales y humanos obesos (13).

Muchos otros factores son segregados de los adipocitos blancos (ver in 14) que permiten considerar que los adipocitos blancos son células endocrínicas importantes principalmente involucrados en la homeostasis metabólica.

Adipocitos marrones

Los adipocitos marrones son más pequeños que los adipocitos blancos y con una forma que en general es descripta como poligonal. Su núcleo es central y redondeado. El citoplasma contiene varias gotas de lípidos (adipocitos multiloculares) Fig. 1 y 2 y numerosos tipos de mitocondrias: de forma esféricas con crestas laminadas. Una lámina basal distinta envuelve cada adipocito marrón pero es interrumpida en el nivel de la brecha de los cruces acoplan eléctricamente a estas células (15). Otros orgánulos son dispersos (16,17).

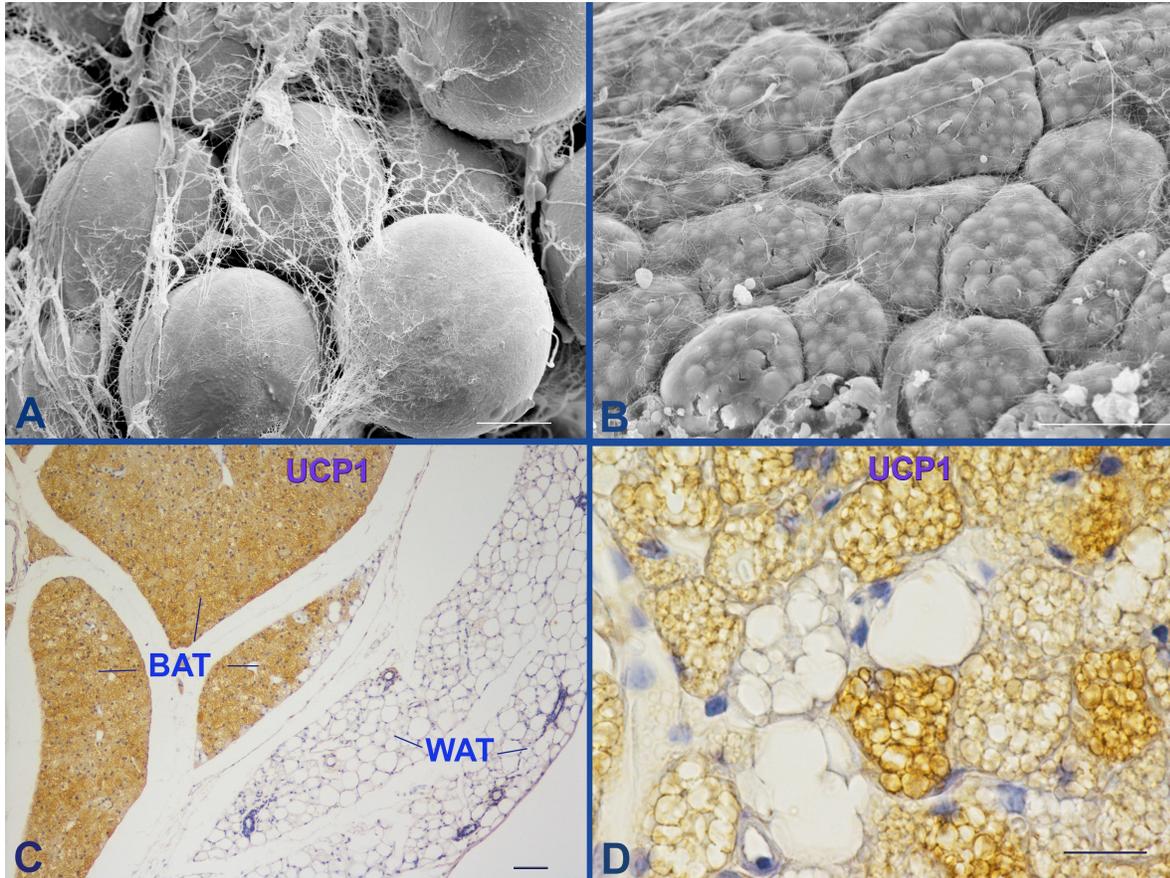


Figura 1. Microscopio electrónico de un tejido adipocito blanco (A) y de un tejido adipocito marrón (B). Bar: 20 um

C: Histología e inmunohistoquímica muestran la inmunización específica del UCP1 del tejido adipocito marrón.

D: Detalle del tejido adiposo marrón interescapular mostrando las formas de transición. Solamente los adipocitos multiloculares son UCP1 inmunizados. Hay que tener en cuenta que la Inmunización no es en la misma intensidad en todos los adipocitos multiloculares (fenómeno Arlequín (34)).

TAB: el tejido adiposo blanco. TAM: Tejido adiposo marrón. C y D bar: 50 um.

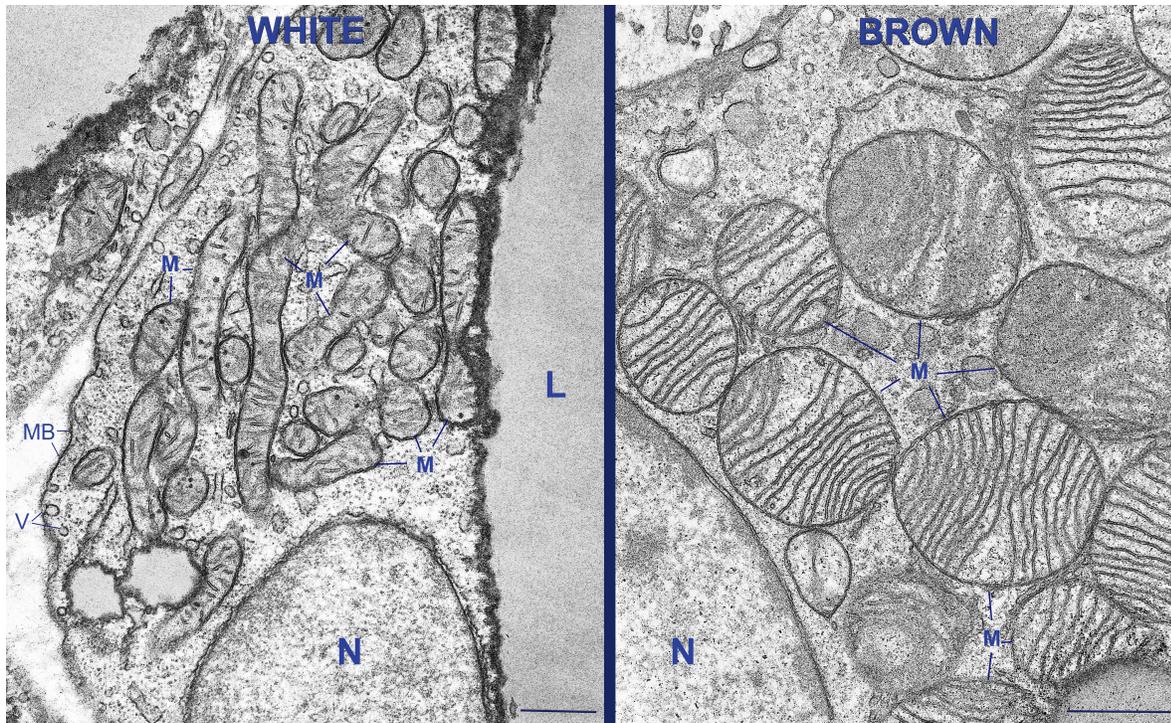


Figura 2. Microscopio electrónico de un tejido blanco y marrón adipocito. Hay que notar las diferencias morfológicas entre las mitocondrias (M) de estas dos células de diferentes tipos. En el adipocito blanco el núcleo (N), las gotas de lípido (L), vesículas pinocíticas (V), y una membrana basal externa (BM). Bar 0.7 μ m

En el adipocito marrón hay un núcleo (N), algunas mitocondrias (M). Bar 0.6 μ m.

De: Cinti S.

“El órgano adipocito” Kurtis, Milán 1999.

Esta morfología, por lo tanto es un poco diferente a la de los adipocitos blancos, y esto cuenta para una función diferente, la termogénesis. La disposición multilocular de lípidos permite que se extienda una superficie con una cantidad considerable de ácidos grasos que puede pasar al citoplasma cuando la célula está activada funcionalmente. Los ácidos grasos se transportan a la mitocondria para su oxidación beta, por lo tanto se crea un gradiente de protones entre la membrana interna y externa de la mitocondria. La presencia de protonófero llamada UCP1 (proteína desacoplada 1) anula el gradiente de protones, de esta manera el resultado que se obtiene de la oxidación masiva de los ácidos grasos es la producción de calor (18,19). Debido al sustrato masivo y el gran número de mitocondrias desacopladas la producción de calor es de 300 veces más de lo que suele producir metabolismo normal de una célula, esto es fisiológicamente relevante (20).

Por lo tanto la única similitud entre los adipocitos blancos y marrones consiste en la presencia de abundante lípido citoplasmático que los representa como adipocitos. A pesar de ellos los dos tipos de celular comparten propiedades inusuales como la habilidad de acumular y liberar lípidos. Más aun los dos son proveídos de un receptor adrenérgico especial llamado beta3 (21), solo están en los tejidos adipocitos (22).

Recientemente se hace observado que los adipocitos marrones tienen propiedades endocrinógenas, y de hecho pueden producir y segregar hormonas (betatrofina) y factores de crecimiento (FGF21). La betatrofina actúa sobre los islotes pancreáticos y promueve la proliferación de las células beta (23). El

FGF21 es un importante regulador del metabolismo de la glucosa y en las propiedades plásticas de los tejidos adiposos. (24,25) (ver más abajo).

Tejido adiposo blanco (TAB)

Los adipocitos blancos se organizan para formar TAB (fig. 1). A pesar de que el 90% del volumen del tejido se debe a los adipocitos que representan solo el 30-40% de las células presentes en este tejido (26). El resto de lo que se suele encontrar se debe a estructuras nerviosas y vasculares, células intersticiales entre las que fibroblastos, macrófagos, mastocitos, linfocitos, y pre adipocitos. Los pre adipocitos se encuentran en los tejidos adiposos blancos incluso en los seres humanos mayores y están caracterizados por su fuerte conexión con las paredes capilares, su pequeño tamaño, su elevado ratio de núcleo citoplasmático y la presencia de una membrana basal (1,3). Las organelas citoplasmáticas están representadas por una pequeña cantidad de organelas en las que glucógeno y unas pocas mitocondrias están presentes. Durante el desarrollo, muchos pasos son visibles, los pre adipocitos asumen un aspecto unilocular, incluso en las células más pequeñas, por eso el aspecto del desarrollo es el aumento progresivo característico para el depósito de grasa (3,27). Los nervios están principalmente formados por una rigurosa conexión con la vasculatura, pero los nervios del parénquima rara vez pueden ser observados. Estos últimos nervios a menudo son mielinizantes (por lo tanto son muy sensibles) y la inmunohistoquímica también demuestra la presencia de CGRP, SP (28). La inervación se expande bajo la condición de ayuno (29). En esta condición las fibras no adrenérgicas del parénquima están en gran contacto con los adipocitos que encuentran.

Tejido adiposo marrón (TAM)

Los adipocitos marrones se organizan para formar el TAM (FIG 1). La composición parenquimial del TAM es similar al TAB y, otra vez, alrededor del 30-40% del parénquima está compuesta por otro tipo de células (30). En el aspecto principal del TAM se puede ver la presencia de una red capilar muy densa (seis veces más que el TAB (16)) y una densa inervación parenquimial (28,31). Cada adipocito está en gran contacto con los capilares y, a menudo, las fibras no adrenérgicas del parenquimiales alcanzan a la membrana plasmática de los adipocitos marrones (1,16). Esta inervación y las uniones que conectan los adipocitos marrones, son muy importantes para la regulación neural de la termogénesis de los TAM (19).

El concepto del órgano adiposo

La anatomía lo define como un órgano de estructura desarmable compuesto por dos o más tejidos destinados a un propósito final de colaboración.

TAB y TAM están presentes en esta estructura desarmable, y son llamados depósitos de grasa, con una forma bien definida y ampliamente distribuidos en el organismo de los mamíferos (35-37). Dos sitios principales anatómicamente contienen depósitos de grasa: el compartimento subcutáneo y el torso Fig3. El compartimento subcutáneo está localizado debajo de la piel. En los mamíferos pequeños la grasa subcutánea está limitada en dos depósitos localizados en la cubierta de las patas traseras y delanteras (depósitos subcutáneos anterior y posterior). En los humanos este depósito ocupa la mayoría del espacio subcutáneo, pero en las mujeres es abundante en el área de los pechos y glúteos femorales. El torso contiene depósitos torácicos y abdominales (depósitos de grasa visceral). El depósito torácico rodea al corazón, la aorta y sus venas principales.



Figura 3. Órgano adiposo de un ratón adulto femenino. Observar las áreas blancas y marrones visibles en los dos depósitos subcutáneos y viscerales en el órgano adiposo de un ratón con alta temperatura (28 ° C 10 días).

En el ratón con temperatura fría (6° C 10 días) las áreas marrones se extienden en casi todas las áreas del órgano.

Bar: 1 cm. Pequeños depósitos tales como omental (39), el muslo y poplíteo (62) los depósitos no se muestran aquí.

El abdomen contiene depósitos intraperitoneal y retroperitoneal (38). Los depósitos intraperitoneales contienen principalmente omentum (está presente en ratones pequeños (39)) y mesenterio. Algunos autores se refieren a estos dos depósitos como depósitos viscerales porque drenan la sangre a las venas importantes y esto puede ser importante en algún aspecto clínico relacionado con la acumulación de grasas en las viscerales (40). Nosotros preferimos usar el término visceral para toda la grasa del abdomen, sin tener en cuenta el drenaje de la sangre, para explicar la posición anatómica y en vista de muchos de los descubrimientos recientes relacionados con la patología de los problemas clínicos relacionados con la acumulación de la grasa visceral (39,41). En ratones pequeños otro importante estudio ha demostrado que el depósito es contenido en un saco peritoneal ligado al epidídimo (depósito del epidídimo). Los depósitos retroperitoneales están principalmente ubicados entre el peritoneo parietal y en la pared anterior (pequeña) o posterior del abdomen y la pelvis. Estos que están en contacto con la pared posterior del abdomen están fuertemente conectados con la aorta y sus venas principales, por ende forman un depósito perirenal-retroperitoneal. La grasa pélvica de los ratones hembra es una estructura única que denominamos depósito abdomino-pélvico (17,36,37). Se compone de las partes perirenal, peri ovárica, parametriales y perivesical y es continuada con un depósito torácico perioaortico en el nivel del hiato aórtico del diafragma. Una característica importante del concepto histológico del órgano adiposo es: que el TAB y el TAM son dos tejidos parenquimiales importantes que contienen el órgano. Incluso si tenemos en cuenta la organización de múltiples depósitos de órgano adiposo de murino, composición puede ser encontrada en muchos de los depósitos viscerales y subcutáneos. Está claro que el TAB se encuentra en las partes blancas y que el TAM se encuentra en las partes marrones del órgano. Es más, los adipocitos blancos y marrones tienen esos nombres que derivan de los colores debido a la composición intrínseca de las células y tejidos: principalmente los lípidos para el blanco y las mitocondrias y vasos para el marrón.

El aumento relativo del TAB y el TAM en el órgano adiposo es variable y depende principalmente de la genética, la edad y las condiciones ambientales. Muchas otras zonas anatómicas contienen una pequeña cantidad de adipocitos blancos, como la médula ósea, la piel (grasa dérmica), glándulas parótidas, paratiroides, ganglios linfáticos, los músculos esqueléticos, la cavidad orbital y vainas sinoviales. Las propiedades de estos adipocitos en estos órganos son en gran parte desconocidas.

La plasticidad del órgano adiposo

Los animales y a los humanos que se exponen al frío tienden a incrementar la cantidad de TAM en el órgano adiposo y las áreas blancas se convierten en marrones (42-45) Fig. 3. Este fenómeno es llamado “oscurecimiento”, en los animales pequeños puede ser obtenido por la administración de beta3 agonista (43) y nosotros como otros estudios lo han demostrado es por la conversión directa (transdiferenciación) de los adipocitos blancos en adipocitos marrones (43, 46,47). Este fenómeno está totalmente regulado por el sistema nervioso simpático con ramificaciones de las fibras no adrenérgicas del parénquima con una positiva correlación entre estas fibras y el número de adipocitos marrones en los depósitos viscerales y subcutáneos (36,37). La falta de adrenorreceptores de beta3 reduce fuertemente el fenómeno (48). Un reciente linaje de estudios de seguimiento confirmó este fenómeno (49-51), pero también indicó que es acompañado por la aparición de una nueva población de adipocitos marrones (50). Algunos autores consideran que estas nuevas apariciones de adipocitos marrones son diferentes de los clásicos TAM presentes en los depósitos (área interescapular) y diferentes nombres han sido propuestos: beige o brite (52,53). Los argumentos usados para justificar estos nombres diferentes son principalmente sus características genéticas y ontogenéticas. Trabajos recientes nuestros y de otros basados en el origen de los adipocitos marrones y blancos sugieren que las células endoteliales de los tejidos adiposos son la fuente de los nuevos adipocitos marrones y blancos (54,55), aunque algunos autores no son capaces de confirmar ese linaje, al menos para los adipocitos blancos (56). Sobre cuál es el origen de las células endoteliales que permite desarrollarse en pre adipocitos es desconocida.

Un artículo muy reciente sugirió que un origen mesotelial de los adipocitos viscerales (57) lo que recordó lo establecido con los adipocitos marrones que aparecían en los TAB durante el “oscurecimiento” sobre si eran o no marrones. Hasta la fecha no hay información demostrando que el UCPI, adipocitos multiloculares inmunoactivos, fueran encontrados en las partes marrones del órgano adiposo que, en condiciones cálidas, están predominantemente compuestos por TAM, que tienen una función diferente de los aquellos presentes en el área interescapular cuando fue estudiado *in vivo* a nivel celular. Por otro lado debemos indicar que el “oscurecimiento” es acompañado con el aumento de la termogénesis con todos los efectos saludables que pueden ser obtenidos con la activación de la clásica interescapular TAM (58,59).

En efecto el “oscurecimiento” es relevante para la salud porque el TAM previene la obesidad y otros trastornos relacionados (23, 60-65). Además el oscurecimiento del órgano adiposo podría ser una importante estrategia para prevenir o tratar la obesidad y los trastornos relacionados, sea cual fuere nosotros preferimos llamarlo los nuevos adipocitos inmunoactivos multiloculares, UCPI: marrones (a nuestra preferencia), beige o brite.

Esta plasticidad podría explicar la normal coexistencia entre los adipocitos marrones y blancos en muchos depósitos del órgano adiposo: durante la exposición crónica los adipocitos blancos se convierten en adipocitos marrones para contribuir a la termogénesis y viceversa en caso del déficit crónico de energía positiva, los adipocitos marrones se convierten en blancos para ofrecer una gran capacidad de reserva de energía (66-68). Siguiendo con esta teoría los animales obesos tienen un blanqueamiento de las partes marrones del órgano adiposo. Por lo que, estas células pueden reprogramar su ADN con el fin de distribuir la energía esencial para las funciones de supervivencia: termogénesis o metabolismo general.

Adipocitos Rosa

Para encontrar más evidencias de la transdiferenciación exploramos el órgano adiposo en otras condiciones fisiológicas y se encontró que un sorprendente fenómeno de adipo-epitelial de transdiferenciación reversible ocurre en un órgano adiposo de un ratón hembra durante las etapas del embarazo, lactancia y después de la lactancia.

En ratones hembra vírgenes las cinco glándulas mamarias bilaterales corresponden a los depósitos subcutáneos (FIG 4).



Figura 4. Órgano adiposo de un ratón adulto hembra a los 14 días de lactancia. Notar la transformación anatómica de los dos depósitos subcutáneos (comparados con la figura 3). Bar: De Cinti S. “El órgano Adiposo” Kurtis, Milán 1999.

Una red de conductos epiteliales ramificados termina en tres pezones bilaterales y se infiltra en el depósito anterior. El depósito posterior también está infiltrado por una red de conductos similares pero termina en dos pezones bilaterales. De esta manera, en general, diez glándulas mamarias son consideradas: seis en el depósito subcutáneo anterior y cuatro en el depósito subcutáneo posterior. El lóbulo-alveolar (o alvéolo) un componente de la glándula que está ausente durante el periodo de embarazo y la lactancia. Durante el embarazo un alveolo génesis progresivo se desarrolla con dos puntos principales: temprano y tardía. La alveolo génesis temprana (entre el día 10 al 15) se caracteriza por la formación del alvéolo y crea una fuerte conexión con los ductos. Las células epiteliales que forman ese alvéolo no contienen gotas de lípidos a la luz del microscopio. La alveolo génesis tardía (entre el día 14 a 20) se caracteriza por los alveolos formados por las células epiteliales que contienen vacuolas con lípido citoplasmático. Llamamos a estas células adipocitos rosa (FIG5) porque son células parenquimiales del órgano adiposo que contienen grandes gotas de lípido citoplasmático, con una función específica: la producción de leche (69). El rosa es el color de las glándulas mamarias durante el embarazo y es un símbolo del género femenino. Cabe destacar, que con la alveologénesis progresiva las glándulas mamarias pierden progresivamente la mayoría de los adipocitos. Hemos demostrado, con diferentes técnicas, incluyendo las de linaje y los experimentos de explante, la transdiferenciación blanco-rosa-blanco, además ofrecimos un nuevo ejemplo del fenómeno de transdiferenciación de fisiología reversible en el órgano adiposo (70-72).

Asimismo este tipo de transdiferenciación está relacionado con el rol general del órgano de la repartición de energía: en el caso de las crías para la supervivencia. También, el órgano adiposo pareciera jugar un rol fundamental en el mantenimiento de la homeostasis en el término corto y medio.

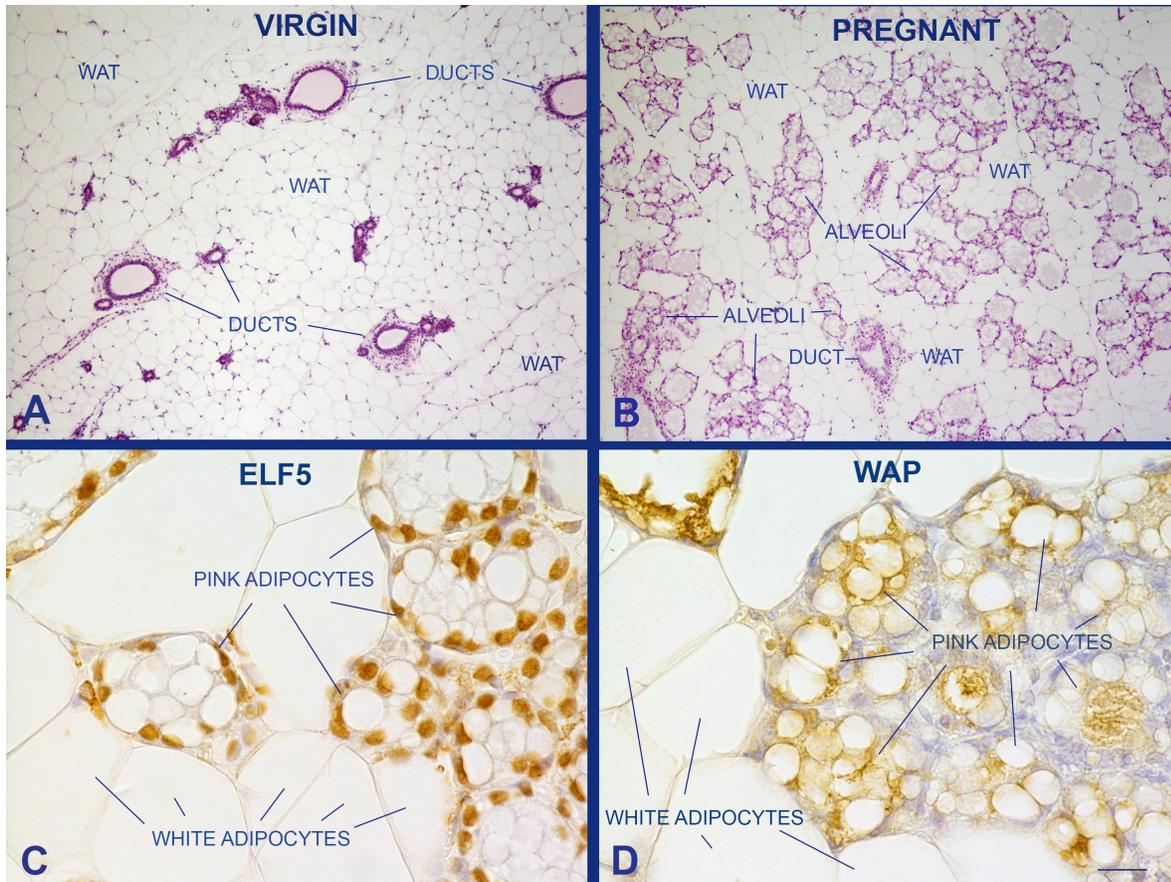


Figura 5. Histología e inmunohistoquímica de una glándula mamaria de un ratón adulto femenino. El alveolo está compuesto por adipocitos rosas que están ausentes en los ratones vírgenes (A) y aparecen en la segunda mitad del embarazo (B). Los adipocitos rosa (C y D) son inmureactivos para el factor de transcripción de la alveolo génesis Elf5 en los núcleos (C) y para la proteína de la leche PASL (proteína ácida de suero de leche) en el citoplasma (D). Bar: 50 μ m en A y B, 12 μ m en C y D.

El órgano adiposo obeso

En 2004 dos grupos estadounidenses descubrieron simultáneamente que el tejido adiposo obeso de los ratones y de los humanos está infiltrado por macrófagos. Notaron que esta infiltración coincide con la aparición de la insulino resistencia y que mucho de los $TNF\alpha$, IL6 y NO están presentes en las fracciones del estroma vascular (que contienen pequeñas células pobres en lípidos incluyendo macrófagos) y no en la fracción flotante (que contiene adipocitos maduros) del tejido obeso (73, 74). De este modo todos estos hallazgos apuntan a la importancia de esta infiltración de macrófagos en la relación entre la obesidad y la insulino resistencia que es el prelude de la diabetes T2. Hemos descubierto que los macrófagos se infiltran en la grasa de los obesos para eliminar los residuos de los adipocitos muertos (75).

La gran mayoría de los macrófagos activos forman estructuras lineales de coronas (ELC) formada por macrófagos que rodean el resto de gotas de lípido de los adipocitos muertos (Fig. 6).

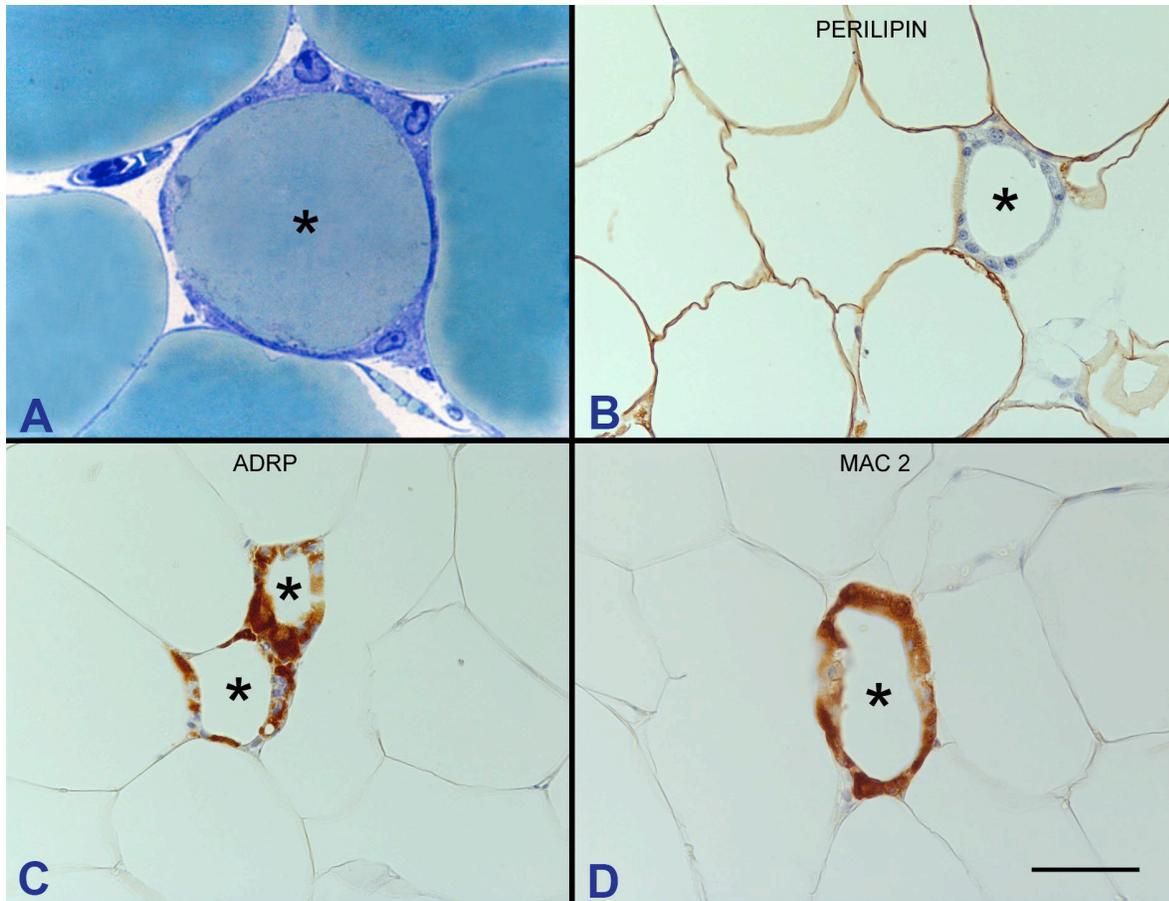


Figura 6. Histología e inmunohistoquímica de una estructura lineal de corona (ELC) (asteriscos) en la grasa obesa de los ratones. A: resina integrada al tejido, toluidina con coloración azul demuestran a los macrófagos rodeando a las gotas de lípido. B: inmunotinción perilipin. Esta marca de adipocitos vivos está ausente en ELC. ADRP (C) y MAC2 (D) son marcas de macrófagos activos. Bar: 15 μ m en A y 25 μ m en B-D. De: Cinti S, *Obesidad y metabolismo* 2: 95-103, 2006.

Los macrófagos a menudo se fusionan con los sincitios (como los que se encuentran en las reacciones de cuerpos extraños) y en el microscopio electrónico demuestran características significativas como que reabsorben activamente las gotas de lípido remante (39,76). Un modelo transgénico en el que la muerte de unos adipocitos específicos es inducible confirmó que el ELC se forman a nivel de todos los adipocitos muertos (77). La muerte de los adipocitos parece ser la causa de su propia muerte porque la falta de lipólisis de los ratones (HSL-KO) demuestra que son delgados pero sus adipocitos son muy hipertróficos y muestra la misma densidad que la ECL en la grasa obesa (75). Los adipocitos obesos tienen una serie de alteraciones en las organelas visibles en el microscopio electrónico incluyendo los dismorformismos mitocondriales, la áspera dilatación del retículo endoplásmico, los depósitos de calcio, la hipertrofia de Golgi, la acumulación de glucógeno, y cristales de colesterol raros. La mayoría de estas alteraciones pueden causar DAPM (daño asociado a patrones moleculares) que puede activar la NLRP3 inflamasoma e inducir la activación de una caspasa1 específica y responsable del IL-18 y IL-1 β que inducen la muerte celular por pyroptosis (78), por lo que hemos investigado la caspasa1 y hemos encontrado intensa inmunorreactividad en el citoplasma de los adipocitos obesos y no en adipocitos de control magros. Lo que es más, la caspasa1 estaba ausente en los adipocitos muertos por la apoptosis inducida en los ratones transgénicos, esto confirma que los adipocitos de obesidad hipertrófica mueren por pyroptosis (79). La

obesidad visceral es más morbigena que la obesidad subcutánea y la densidad del ECL es más densa en los ratones que están con una dieta alta en grasas, y estos tienen más grasa visceral que subcutánea. En la genética de los ratones obesos encontramos que la densidad del ECL se correlaciona positivamente con el tamaño de los adipocitos grasos ya sean los viscerales o subcutáneos, pero las grasas viscerales tienen mayor densidad que las de tamaño más chico (39). A pesar de eso el índice de ECL (la densidad de ECL/ sobre el área del adipocito) es cuatro veces más grande en la grasa visceral que en la grasa subcutánea en los db/db de los (obesidad diabética) ratones. Estos datos ofrecen una explicación conocida de las propiedades morbigenas de la acumulación de grasa visceral (40). En este concurso es interesante que se forzó a usar la expresión PRDM16, un factor de transcripción clave en el oscurecimiento, en las grasas se induce al oscurecimiento y a todas las las consecuencias saludables de la grasa subcutánea (58) y la supresión de este gen específico en la grasa que induce a la transformación de la grasa subcutánea en visceral y con todas sus consecuencias no tan saludables (80). También una inducción farmacológica de los factores de oscurecimiento podría ser usado para futuras estrategias que no serían necesariamente para el real oscurecimiento sino que solo para la transformación de adipocitos en el órgano adiposo en células marrones más sanas.

Conclusión final

Para concluir este trabajo sobre la anatomía del órgano adiposo sugiero una nueva perspectiva para el futuro biológico de la célula con nuevas perspectivas terapéuticas y preventivas para enfermedades epidémicas como síndromes metabólicos o cáncer de mamas. La comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a los fenómenos fisiológicos de transdiferenciación reversibles de este órgano podría ayudar en el descubrimiento de nuevas dianas para fármacos capaces de modular el fenotipo y la fisiología de la célula madura.

Agradecimientos

Con el apoyo de EU FP7 y gran agradecimiento a HEALTH-F2-2011-278373 to SC

Bibliografia

1. Cinti S. *The Adipose Organ*. Milan: Kurtis; 1999.
2. Cinti S, Cigolini M, Gazzanelli G, Bosello O. An ultrastructural study of adipocyte precursors from epididymal fat pads of adult rats in culture. *J Submicrosc Cytol*. 1985;17(4):631-6.
3. Napolitano L. The Differentiation of White Adipose Cells. an Electron Microscope Study. *J Cell Biol*. 1963;18:663-79.
4. Milan G, Murano I, Costa S, Pianta A, Tiengo C, Zulato E, et al. Lipoatrophy induced by subcutaneous insulin infusion: ultrastructural analysis and gene expression profiling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3126-32.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
6. Farooqi S, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. ob gene mutations and human obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1998;57(3):471-5.
7. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(3):980S-4S.
8. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*. 1996;221(2):286-9.
9. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1896-901.
10. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science*. 1987;237(4813):402-5.
11. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987;237(4813):405-8.
12. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*. 1995;1(11):1155-61.
13. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1-21.
14. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
15. Barbatelli G, Heinzelmann M, Ferrara P, Morroni M, Cinti S. Quantitative evaluations of gap junctions in old rat brown adipose tissue after cold acclimation: a freeze-fracture and ultra-structural study. *Tissue Cell*. 1994;26(5):667-76.
16. Nechad M. Structure and development of brown adipose tissue in: *Brown Adipose Tissue* : Ed.: Paul Trayhurn and David Nicholls, Edward Arnold, London; 1986.
17. Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(1):9-15.
18. Ricquier D. Molecular biology of brown adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 1989;48(2):183-7.
19. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359.

20. Stock MJ. Thermogenesis and brown fat: relevance to human obesity. *Infusionstherapie*. 1989;16(6):282-4.
21. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(11):1442-50.
22. Strosberg AD. Structure and function of the beta 3-adrenergic receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997;37:421-50.
23. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747-58.
24. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(15):12983-90.
25. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell metabolism*. 2010;11(3):206-12.
26. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11.
27. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(11):997-1002.
28. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Adipose organ nerves revealed by immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2008;456:83-95.
29. Giordano A, Frontini A, Murano I, Tonello C, Marino MA, Carruba MO, et al. Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2005;53(6):679-87.
30. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11.
31. Cannon B, Nedergaard J, Lundberg JM, Hokfelt T, Terenius L, Goldstein M. 'Neuropeptide tyrosine' (NPY) is co-stored with noradrenaline in vascular but not in parenchymal sympathetic nerves of brown adipose tissue. *Exp Cell Res*. 1986;164(2):546-50.
32. Mory G, Combes-George M, Nechad M. Localization of serotonin and dopamine in the brown adipose tissue of the rat and their variations during cold exposure. *Biol Cell*. 1983;48(2-3):159-66.
33. Karlstedt K, Ahman MJ, Anichtchik OV, Soynila S, Panula P. Expression of the H3 receptor in the developing CNS and brown fat suggests novel roles for histamine. *Mol Cell Neurosci*. 2003;24(3):614-22.
34. Cinti S, Cancellato R, Zingaretti MC, Ceresi E, De Matteis R, Giordano A, et al. CL316,243 and cold stress induce heterogeneous expression of UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2002;50(1):21-31.
35. Murano I, Zingaretti CM, Cinti S. The Adipose Organ of Sv129 mice contains a prevalence of brown adipocytes and shows plasticity after cold exposure. *Adipocytes*. 2005;1(2):121-30.

36. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *Journal of anatomy*. 2009;214(1):171-8.
37. Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D, Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *Journal of lipid research*. 2012.
38. Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell metabolism*. 2010;11(4):253-6.
39. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of lipid research*. 2008;49(7):1562-8.
40. Bjorntorp P, Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:13-8; discussion 75-82.
41. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
42. Young P, Arch JR, Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS letters*. 1984;167(1):10-4.
43. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(3):C670-81.
44. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England journal of medicine*. 2009;360(15):1500-8.
45. Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(2):412-20.
46. Granneman JG, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of beta3-adrenergic receptor activation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005;289(4):E608-16.
47. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;298(6):E1244-53.
48. Jimenez M, Barbatelli G, Allevi R, Cinti S, Seydoux J, Giacobino JP, et al. Beta 3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem*. 2003;270(4):699-705.
49. Rosenwald M, Perdikari A, Rulicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature cell biology*. 2013;15(6):659-67.
50. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature medicine*. 2013;19(10):1338-44.
51. Lee YH, Petkova AP, Konkar AA, Granneman JG. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *FASEB J*. 2014.
52. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white

adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2009;285(10):7153-64.

53. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
54. Tran KV, Gealekman O, Frontini A, Zingaretti MC, Morroni M, Giordano A, et al. The vascular endothelium of the adipose tissue gives rise to both white and brown fat cells. *Cell metabolism*. 2012;15(2):222-9.
55. Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, Lo JC, Khandekar MJ, Cohen P, et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell metabolism*. 2012;15(2):230-9.
56. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. *Nature cell biology*. 2013;15(3):302-8.
57. Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martinez-Estrada OM, Qing W, Lee M, et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nature cell biology*. 2014;16(4):367-75.
58. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(1):96-105.
59. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-beta/Smad3 signaling. *Cell metabolism*. 2011;14(1):67-79.
60. Lowell BB, V SS, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*. 1993;366(6457):740-2.
61. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002;297(5582):843-5.
62. Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(7):2366-71.
63. Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):143-9.
64. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(1):215-23.
65. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*. 2011;17(2):200-5.
66. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the Adipose Organ. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009.
67. Cinti S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*. 2011;43(2):104-15.
68. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease models & mechanisms*. 2012;5(5):588-94.
69. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014.

70. Morroni M, Giordano A, Zingaretti MC, Boiani R, De Matteis R, Kahn BB, et al. Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(48):16801-6.
71. De Matteis R, Zingaretti MC, Murano I, Vitali A, Frontini A, Giannulis I, et al. In vivo physiological transdifferentiation of adult adipose cells. *Stem Cells*. 2009;27(11):2761-8.
72. Prokesch A SA, Perugini J, Manieri M, Ciarmela P, Mondini E, Trajanoski Z, Kristiansen K, Giordano A, Bogner-Strauss JG, and Cinti S. Molecular aspects of adipo-epithelial transdifferentiation in mouse mammary gland. *Stem Cells*. 2014.
73. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1821-30.
74. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
75. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*. 2005;46(11):2347-55.
76. Cinti S. Morphology of the inflammatory state of the adipose organ in obese mice and humans. *Obesity and Metabolism*. 2006;2:95-103.
77. Murano I, Rutkowski JM, Wang QA, Cho YR, Scherer PE, Cinti S. Time course of histomorphological changes in adipose tissue upon acute lipoatrophy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(8):723-31.
78. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science (New York, N Y)*. 2010;327(5963):296-300.
79. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *Journal of lipid research*. 2013;54(9):2423-36.
80. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304-16.

~ Sobre los autores ~

Saverio Cinti



Saverio Cinti es un médico y profesor de anatomía de la Universidad de Medicina de Ancona desde 1986.

Actualmente él es director del centro de obesidad de la misma universidad. El interés principal de su investigación es, desde hace 35, el tejido del órgano adiposo en relación con los problemas médicos de la obesidad y la diabetes T2.

Ha publicado más de 250 artículos y su índice H es 49 (Scopus, Enero 2015). En 1999 publicó su primer libro: El órgano adiposo. Publicó 14 capítulos en libros relacionados con la obesidad.

Las observaciones más importantes están en la reprogramación de fisiología reversible de los adipocitos blancos y marrones. La reprogramación blanco-marrón abre nuevas perspectivas para los futuros tratamientos de la obesidad y otros desordenes relacionados.

Más recientemente ha descubierto la reprogramación blanco-rosa (los adipocitos mamarios puede convertirse en células glandulares para producir leche durante el embarazo y la lactancia) con nuevas perspectivas en el campo del cáncer de mamas.

También ha descubierto la causa crónica del bajo grado de los tejidos adiposos obesos describiendo la muerte de los adipocitos (por pyroptosis) y consecuentemente las formaciones de coronas lineales (ELC) pato genéticas proveyendo una conexión entre la obesidad y la diabetes T2.

En 2008 fue premiado con la medalla Blaise Pascal por la Academia Europea de Ciencias y en 2013 fue premiado con el premio Wasserman por la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad.

~ Como usar este artículo ~

Eres libre de usarlo, compartirlo y copiar este contenido citando el artículo de la siguiente manera:

Cinti S (2015). El órgano Adiposo: Implicancias para la prevención y el tratamiento de la obesidad. En M.L. Frelut (Ed.), El ebook ECOG'S sobre niños y adolescentes obesos. Extraído de ebook.ecogobesity.eu

También asegúrate de dar el crédito apropiado cuando uses este contenido. Porfavor visita ebook.ecogobesity.eu/es/terms-use/summary para más información.

~ Palabras finales ~

Gracias por leer este artículo.

Si encuentras valioso este artículo por favor compártelo con alguien que te interese.

También asegúrate de visitar ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados sobre la obesidad infantil